

「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」
平成 17 年度採択研究代表者

天能 精一郎

名古屋大学大学院情報科学研究科・准教授

生体系の高精度計算に適した階層的量子化学計算システムの構築

1. 研究実施の概要

生体内での化学反応や励起状態の動力学や物性研究を高精度で行うための基礎研究とプログラム実装を行い、量子化学、生物物理、実験の分野横断的な研究を可能にすることが目標である。これまで信頼度の高い QM/MM 法に基づく MP2 エネルギー勾配法や高精度 QM 計算を可能とする結合クラスターF12 法、相対論的手法、QM/QM 階層法、物性計算手法の開発を進めるとともに、酵素反応や光受容体での応用計算を進めてきた。これらは次年度以降、階層的量子化学プログラム GELLAN を用いた応用研究へと繋げられる。今後は、QM/MM 分子動力学法を CD スペクトルなどの物性計算と結合しながら、より広範な応用研究を可能とする学術基盤を提供して行く。

2. 研究実施内容(文中にある参照番号は 4.(1)に対応する)

【1】基礎スケーリング研究

名大情報科学グループは、理研グループ、慶北大グループと共同で一般化混成軌道(GHO)法の開発を行ってきた。平成20年度は、混成軌道の変換行列の改良を行い、境界原子に関係した自由度に対するエネルギー変化の精度を大幅に向上することに成功した。更に、GHO-MP2法に対する解析的エネルギー勾配法を開発し、構造最適化を可能とした。

又、中間精度のMP2法の代用として、湯川ポテンシャルで長距離交換エネルギーを補正したハイブリッド密度汎関数の開発を行った[6]。従来の誤差関数を領域分割に用いた手法に比べて、原子化エネルギーだけでなく、電荷移動を含む励起エネルギーをバランス良く再現できることが示された[16.U1]。

更に、高精度階層部分の開発として、露に相関した結合クラスター理論(CC-F12法)の開発を行った。標準近似を用いたCCSD(T)-F12法に加え[1,2]、求積法を用いた近似的結合クラスター法(CCSD(T)(F12))法の開発を行った[14]。これらの方法ではTriple Zeta程度の基底関数系で1kcal/mol誤差内の高精度な原子化エネルギーや反応熱を計算可能であることが示された。

【2】新規波動関数研究

九大グループは、GMC-QDPT の計算法について、平成 19 年度に開発した参照状態とイオン化配置間の行列要素に基づく GMC-QDPT の方法に加えて、旧来のダイアグラムに基づく方法との混合による新計算法を開発した。また、四成分相対論的 GMC-QDPT を簡単な分子系に適用し、その適用性を検討した[4,16.U2]。具体的には、CeF 分子の基底状態と二つの低励起状態について、厳密な計算を行い、従来はつきり確定していなかった各状態の全角運動量を求めた。算出された基底状態や第1励起状態の分光定数や励起エネルギーは実験値をよく再現した。同じく、LaF⁺、LaF の基底状態、および、低励起状態の計算を詳細に行うことにより、(n-1)電子 Hartree-Fock 解によるポテンシャルの有効性を示した。

首都大グループは、重原子を含む系のための相対論的手法として前年度まで開発を進めてきた IOFW 法を2電子 Coulomb 相互作用に適用して、その精度を比較検討した。1電子項と2電子項の両方を無限次 FW 変換した場合(IOFW/IOFW)と、1電子項を無限次で扱い2電子項を一次 FW 変換に簡略化した場合(IOFW/FW1)を、従来の手法である最低次の2電子 Breit-Pauli 補正(IOFW/BP)と比較した。ヘリウム様原子、118 番までの希ガス原子の結果を比較したところ、IOFW/IOFW 法は4成分の Dirac-Fock/Coulomb と化学的精度で同一なエネルギーを与え、IOFW/FW1 でも Breit-Pauli 補正より優れた結果を与えた[8]。又、高精度な4成分 Dirac-Coulomb 法と等価な計算方法を確立し、この方法で分子物性や分子構造を計算するために、エネルギー微分法や核サイズ効果を精密に考慮する方法を完成した[11,16.U5]。

【3】光物性開発

九大グループは、本プロジェクトの研究課題の一つである GMC-QDPT などの手法を用いて、昨年度に引き続き、リンを含むハイブリッドポルフィリンの構造、電子状態、芳香族性の解明を行った[13]。特に本年度は、18 π 、20 π 系の芳香族性、パラジウム、白金などの遷移金属原子を中心に導入した系の安定性、吸収特性を調べ、20 π 系は通常予想される反芳香族性ではなく、非芳香族性を持つことなどを明らかにした。また、励起状態の性質の傾向が異なる3種の7-アミノクマリン誘導体の低励起状態の電子状態計算を行った[16.U3]。溶媒効果を含めた計算で得られた理論スペクトルは実験による吸収スペクトルとよい一致を見せ、高精度の電子状態計算の実現によって、三種の異なる7-アミノクマリン誘導体の励起状態の違いを分子軌道による解析から明らかにした。

ヘム鉄を含む錯体の常磁性 ¹³C-NMR の化学シフトは、鉄に結合する配位子や蛋白質などの生体内の環境の変化に応じて大きく変化する。この常磁性シフトは電子状態の変化に対し鋭敏であり、これらの電子状態の差に着目した解析は重要かつ興味深い。首都大グループは、hemoglobin (Hb)、myoglobin (Mb)、Horseradish peroxydase (HRP)、Cytochrome-C などの種々のヘムタンパクのモデル分子を設定し、それらに配位した小分子の常磁性化学シフトを精密に計算し、実験の傾向を再現することを示した。また、生体系に必須なカルコゲン化合物のNMR化学シフトの解析も進めた[7,12]。更に、前年度提案した差スピン密度行列法が生体系分子の小さな電子状態の変化を抽出できることを示した[10]。一方、亜硝酸還元酵素のモデル系である銅三座錯体 Triazacyclononane(TACN)CuX(X=CO, NCCH₃)のNMRスペクトルの線幅が配位子に顕著に依存する現象を差スピン密度行列法によって解析し、線幅に寄与する重要な軌道を抽出することに

成功した。

更に自然科学機構グループは、ヘム鉄に配位したシアニオン¹³C、¹⁵N NMR をヘム酵素の機能発現機能を計測する手法に発展させるため、昨年度に続きペルオキシダーゼを題材に研究を行った。昨年度の野生型の成果をまとめて論文に発表した[15]。さらにペルオキシダーゼのヘム周辺の保存されたアミノ酸残基の役割を研究するため、これらのアミノ酸残基を置換した変異体酵素の作成を行った。ヘム近傍のアスパラギン酸は、すべてのペルオキシダーゼにおいて保存されており、それらは機能発現の鍵となっていると考えられている。それぞれのアミノ酸残基をアラニンやアスパラギンに置換した変異体を、大腸菌を使って大量発現させた。生成された変異体酵素は、変異部位により電子構造が変化した。次に、変異体酵素にシアニオンを結合させ、¹³C、¹⁵N NMR 測定を行った。変異体の¹³C NMR シグナルは、野生型より大きな常磁性シフトを示し、シアニオンへの電子スピンの流れ込みが大きくなっていることが明らかとなった。またこの結果をより精密に解析するため、ペルオキシダーゼの活性部位のモデル錯体を合成し、電子構造や反応性についての研究も行った。さらに、これらの結果について首都大グループと議論を行い、理論計算からアプローチを行った[3,9]。これら一連の結果から、アスパラギン酸残基が、鉄イオンから過酸化水素への電子の流れ込みを調整していることが示唆された。

【4】応用動力学

名大物理グループは、30年以上もなぞであった、バクテリオロドプシンのO中間体の立体構造を理論的に予測した。プロトンリリースチャンネルで連続的な水分子の分布が見出され、プロトン移動反応にとって重要なメカニズムが解明された[16,U4]。又、同グループは、ミオグロビンの配位子光解離にともなう分子構造変化を時間分解X線結晶解析でとらえた。パルスレーザー照射により、低温のまま配位子の運動を促進することに成功し、高分解能の構造解析に成功した。計算幾何学的手法で、配位子の運動にともなう分子内歪みテンソル場を解析し、Xeポケット間のボトルネックが配位子運動に伴って、開閉している様子が明らかになった[16]。今後、九大グループ、名大情報科学グループと連携し、GHO法によるレチナルタンパク質の構造最適化、励起状態計算も実行して行く予定である。

理研グループは、カルシウムポンプの活性中心と殆ど同様の構造をもち、遷移状態アナログの実験構造も得られている PSP の加水分解反応機構の解析を行った。リン酸エステルの加水分解は溶液中と蛋白環境とで異なった機構を経て進行すると言われており、反応の遷移状態を特定するために多くの努力がなされている。本研究では、CHARMM と QCHEM を組み合わせたQM/MM 計算により反応の2次元ポテンシャル曲面を求めた後、反応の鍵となる状態についてはGELLAN を用いた高精度のエネルギー計算を行うことで遷移状態の定量的な特定を行った。その結果、リン酸転移反応が酸性残基からのプロトン移動により構造的には会合的(Associative)、電子状態的には脱離的(Dissociative)な遷移状態を経て進行することを明らかにした。

長浜バイオ大グループは、36個のアミノ酸残基を含む蛋白質(villin head piece subdomain, HP-36)の折れ畳みの自由エネルギー地形を、CHARMM 力場を用いた分子シミュレーションによって解明した。この蛋白質は、明確な1つの疎水コアを持ち、生理的条件下で天然構造が安定である。分子量が小さいため、シミュレーションによる立体構造変化の研究に適している。完全に伸びた形を初期配座とし、3513個の水分子をHP-36分子の周囲に配置してマルチカノニカルレブ

リカ交換分子動力学法によるシミュレーションを行った。適切な力場を選択することは重要であり、ここでは MacKerell らによって開発された主鎖振れ角のエネルギーに対する cmap 補正を HP-36 分子に適用した。64個のプロセスを同時に実行する並列計算によって、合計で 1 μ 秒強の長さのシミュレーションデータを得た。解析の結果、HP-36 分子が主鎖の RMSD が 2.5 Å の構造まで折れ畳んだことが分かった。また、変性状態で、天然構造では3つあるヘリックスのうち、3つめが特に安定であること、疎水コアが正しく形成されるために、ヘリックス同士をつなぐループ領域の構造形成が重要であることが示された。

【5】プログラム実装

名大情報科学グループは、Minimax 近似による Laplace MP2 法と分子レベルで溶媒効果を見積もるための RISM-SCF 法を GELLAN プログラムに実装した[5]。RISM-SCF 法は GH0 法と併用することにより、QM/MM/MM 三層構造の計算が可能である。更に、CC2 線形応答理論を用いた CD スペクトルの計算コードの実装も行っている。

九大グループは、これまで実装した多配置 SCF 法について、特に、CAS(complete active space)-SCF 法の分子軌道最適化部分について、より高速に行える方法を GELLAN に実装した。また、【2】で述べた GMC-QDPT の新たな計算法の実装も行っている。

長浜バイオ大グループは、水溶性蛋白質やその複合体構造の自由エネルギー地形を効率よく解明するためのプログラムコードの開発を行っている。また、同アルゴリズムを生体分子に適用している。現在の GELLAN プログラムの MM の計算のためのコードは Ponder らによる TINKER ソフトウェアをベースにしている。これに、我々の開発したレプリカ交換法、レプリカ交換アンブレラサンプリング法のためのソースコードを組み込む計画であったが、TINKER のソースを新規ソースコードで置き換える方針へ変更された。そこで、経験的力場による基本的な分子動力学計算を実行するためのソースコードを作成した。既に基本的なエネルギー計算のためのプログラムコードを開発済みで、年度内に基本的な分子動力学計算を実行可能にする。

3. 研究実施体制

(1)「名大情報科学」グループ

① 研究分担グループ長:天能 精一郎(名古屋大学大学院、准教授)

② 研究項目

- ・GELLAN プログラム基本要素の整備。
- ・制限つき Hartree-Fock 近似に基づき、大規模計算に適した原子軌道積分による二次摂動論と結合クラスター理論の導入(NTNU グループと共同)。
- ・CC-MP2/CC-CC2 ハイブリッド法の開発。
- ・新規 QM/MM 法の開発(名大物理、理研、慶北大グループと共同)。

(2)「九大」グループ

① 研究分担グループ長:中野 晴之(九州大学大学院、教授)

② 研究項目

- ・系の大きさに対して配置の数が線形にしか増加しない短縮された多配置SCF/CI法 (Contracted MCSCF/MCCI)と、それを出発点として高精度計算を行うための多配置摂動法(MC-QDPT)の開発。
- ・ab initio 直接分子軌道動力学とCASVB 法に基づく、valence bond共鳴構造を保ったダイナミクスの実現。
- ・これらの効率的なアルゴリズム開発と、GELLAN プログラムへの実装。

(3)「首都大」グループ

①研究分担グループ長:波田 雅彦(首都大学東京、教授)

②研究項目

- 重原子を含む系のための相対論的手法の開発
- 生体系金属錯体の解析

(4)「名大物理」グループ

①研究分担グループ長:倭 剛久(名古屋大学、准教授)

②研究項目

- 光受容蛋白質の光エネルギー変換と光情報処理の分子論

(5)「理研」グループ

①研究分担グループ長:杉田 有治(理化学研究所、准主任研究員)

②研究項目

- ・蛋白質の構造相転移を古典的分子動力学計算で、蛋白質場での化学反応を量子化学計算でそれぞれ計算する手法を開発する(名大情報科学と共同)。
- ・酵素反応に適用し、1反応サイクルの全体的理解を目指す。

(6)「慶北大」グループ

①研究分担グループ長:Cheol H. Choi(慶北大学、准教授)

②研究項目

- ・FMM 法による Fock 行列エンジンの高速化。
- ・共役勾配密度探索(CGDMS)や新規二次収束の方法の開発。
- ・新規 QM/MM 法や、それを発展させた QM/QFMM 法の開発。(名大情報科学と共同)

(7)「自然機構」グループ

①研究分担グループ長:藤井 浩(自然科学研究機構、准教授)

②研究項目

- ペルオキシダーゼの発現、精製
- ペルオキシダーゼの ^{13}C 、 ^{15}N NMR 測定およびデータ解析

(8)「長浜バイオ大学」グループ

①研究分担グループ長: 依田 隆夫(長浜バイオ大学、講師)

②研究項目

生体分子系の立体構造サンプリングのためのソフトウェア開発

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表 (原著論文)

1. J. Noga, S. Kedžuch, J. Šimunek, and S. Ten-no, "Explicitly correlated coupled cluster F12 theory with single and double excitations", *J. Chem. Phys.*, **128** 174103 (2008) (5/2) (10pages)
2. D. Bokhan, S. Ten-no, and J. Noga, "Implementation of the CCSD(T)-F12 method using cusp conditions", *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10** 3320-3326 (2008) (5/15)
3. M. Kujime, C. Izumi, M. Tomura, M. Hada, and H. Fujii "Effect of a Tridentate Ligand on the Structure, Electronic Structure, and Reactivity of the Copper(I) Nitrite Complex: Role of the Conserved Three-Histidine Ligand Environment of the Type-2 Copper Site in Copper-Containing Nitrite Reductases" *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6088-6098 (2008) (5/18)
4. H. Tatewaki, S. Yamamoto, Y. Watanabe, and H. Nakano, "Electronic structure of CeF from frozen-core four-component relativistic multiconfigurational quasidegenerate perturbation theory" *J. Chem. Phys.* **128**, 214901/1-8 (2008) (6/7)
5. A. Takatsuka, S. Ten-no, and W. Hackbusch, "Minimax Approximation for the decomposition of energy denominators in Laplace-transformed Møller-Plesset perturbation theories", *J. Chem. Phys.*, **129** 044112 (2008) (7/31) (4pages)
6. Y. Akinaga and S. Ten-no, "Range-separation by the Yukawa potential in long-range corrected density functional theory with Gaussian-type basis functions", *Chem. Phys. Lett.*, **462** 348-351 (2008) (8/3)
7. W. Nakanishi, S. Hayashi, K. Narahara, D. Yamaki, and M. Hada, "Evaluation of Electron Population Term for $\langle r_{Se}^{-3} \rangle_{4p}$, $\langle r_S^{-3} \rangle_{3p}$, and $\langle r_O^{-3} \rangle_{2p}$: How do HOMO and LUMO Shrink or Spread Depending on Nuclear Charges?", *Chemistry A European J.*, **14**, 7278-7284. (2008) (8/18)
8. J. Seino and M. Hada, "Examination of accuracy of electron-electron Coulomb interactions in two- component relativistic methods", *Chem. Phys. Lett.*, **461**, 327-331 (2008) (8/20)
9. T. Kurahashi and H. Fujii, "Chiral Distortion in $Mn^{IV}(\text{salen})(N_3)_2$ from Jacobsen's Catalyst as a Conformation Model for Enantioselective Reactions" *Inorg. Chem.* **47**, 7559-7567 (2008) (9/1)
10. D. Yamaki, M. Suzuki, M. Hada, "Natural Orbital Analysis of Difference Density Matrix of Cyanide Fe(III) Porphyrins", *AIP Conf. Proc.*, **1046** 68-71 (2008) (9/17)
11. M. Abe, T. Suzuki, Y. Fujii, M. Hada, K. Hirao, "An ab initio molecular orbital study of the nuclear volume effects in uranium isotope fractionations", *J. Chem. Phys.*, **129**, 1643091 - 1643097 (2008) (10/24)

12. W. Nakanishi, S. Hayashi, K. Narahara, and M. Hada, "Contributions from atomic p(Se), d(Se), and f(Se) Orbitals to Absolute Paramagnetic Shielding Tensors in Neutral and Charged SeHn and Some Oxides, Together with the Effect of Methyl and Halogen Substitutions on sigma-p(Se)", *Chemistry A European J.*, **14**, 9647-9655 (2008) (10/29)
13. Y. Matano, T. Nakabuchi, S. Fujishige, H. Nakano, and H. Imahori, "Redox-Coupled Complexation of 23-Phospha-21-thiaporphyrin with Group 10 Metals: A Convenient Access to Stable Core-Modified Isophlorin-Metal Complexes", *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 16446-16447 (2008) (12/10)
14. D. Bokhan, S. Bernadotte, and S. Ten-no, "Implementation of the CCSD(T)(F12) method using numerical quadratures", *Chem. Phys. Lett.* **469**, 214-218 (2009) (2/3)
15. D. Nonaka, H. Wariishi and H. Fujii, "Paramagnetic ¹³C and ¹⁵N NMR Analyses of Cyanide(¹³C¹⁵N)-Ligated Ferric Peroxidases: The Push-Effect, not Pull-Effect, modulates the Compound I Formation Rate", *Biochemistry*, **48**, 898-905. (2009) (2/10)
16. A. Tomita, T. Sato, K. Ichiyangi, S. Nozawa, H. Ichikawa, M. Chollet, F. Kawai, S.-Y. Park, T. Tsuduki, T. Yamato, S. Koshihara, and S. Adachi, "Visualizing breathing motion of internal cavities in concert with ligand migration in myoglobin", *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.*, **106**, 2612-2616 (2009). (2/24)

- U1. Y. Akinaga and S. Ten-no, "Intramolecular charge-transfer excitation energies from range-separated density functional using the Yukawa potential", *Int. J. Quantum Chem.* in press.
- U2. H. Moriyama, H. Tatewaki, Y. Watanabe, and H. Nakano, "Molecular spinors suitable for four-component relativistic correlation calculations: studies of LaF⁺ and LaF using multiconfigurational quasi-degenerate perturbation theory", *Int. J. Quantum Chem.* in press.
- U3. T. Sakata, Y. Kawashima, and H. Nakano, "Low-Lying Excited States of 7-Aminocoumarin Derivatives: A Theoretical Study", *Int. J. Quantum Chem.* in press.
- U4. H. C. Watanabe, T. Ishikura, T. Yamato, "Theoretical modeling of the O-intermediate state of bacteriorhodopsin", *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics*, in press.
- U5. T. Yosjizawa, M. Hada, Relativistic and Electron-Correlation Effects on Magnetizabilities Investigated by the Douglas-Kroll-Hess Method and the Second-Order Möller-Plesset Perturbation Theory, *J. Comp. Chem.*, in press.

(2) 特許出願

平成 20 年度 国内特許出願件数 : 0 件 (CREST 研究期間累積件数 : 0 件)